

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**PREVALENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ARTRITIS**

**REUMATOIDE**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

**REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. YAUCALLI SÁNCHEZ TOXQUI



TUTOR:

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

---

CD. DE MÉXICO, ENERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



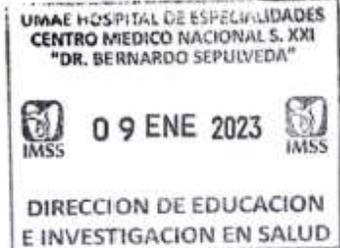
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PREVALENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE**



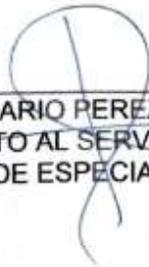
---

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

DR. JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VASQUEZ  
JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

DR. MARIO PEREZ CRISTOBAL  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPEPIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 08 CEI 023 2017062

RECIBÍ Lunes, 06 de junio de 2022

Dr. Mario Pérez Cristobal

### PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-062

De acuerdo a lo normativo vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá someterse a reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Roberto Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS  
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## **ÍNDICE**

	<b>Página</b>
<b>RESUMEN</b>	1
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	3
<b>MARCO TEÓRICO</b>	4
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	33
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	34
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	35
<b>HIPÓTESIS</b>	35
<b>OBJETIVOS</b>	35
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	36
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	36
<b>DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>	37
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	38
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	38
<b>RECURSOS HUMANOS</b>	41
<b>FACTIBILIDAD</b>	41
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	42
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	45
<b>RESULTADOS</b>	46
<b>DISCUSION</b>	54
<b>CONCLUSIONES</b>	58
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	60
<b>ANEXOS</b>	63

## RESUMEN

### PREVALENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ARTRITIS

#### REUMATOIDE

**Introducción.** La artritis reumatoide (AR) es una de las patologías más atendidas por la especialidad de Reumatología y una de las que ha tenido grandes avances en el tratamiento farmacológico; sin embargo la mortalidad en estos pacientes sigue siendo más alta que en la población general, con tasas de mortalidad estandarizadas de alrededor de 1.5 a 1.6 en general; atribuida a la presencia de comorbilidades tan graves como la propia AR y la atención subóptima de estas enfermedades.

Un paciente con AR establecida tiene al menos 2 comorbilidades, las más frecuentes incluyen enfermedad cardiovascular, pulmonar, neoplasias, osteoporosis, cambios en la composición corporal y enfermedades neuropsiquiátricas, entre otras. Cada comorbilidad reduce las probabilidades de remisión de la enfermedad en 28% y es posible que no se logre la remisión o baja actividad de la enfermedad; además de la disminución de calidad de vida, discapacidad funcional y mortalidad que conlleva.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de comorbilidades en pacientes con AR de la consulta externa de reumatología del hospital de especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo en pacientes con AR atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, atendidos durante el año 2021. Se recolectó información del expediente clínico, sobre características demográficas,

comorbilidades más frecuentes, cambios en la composición corporal y polifarmacia. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el software SPSS V 27.

**Resultados:** De una muestra de 233 pacientes, el 90.1% fue del sexo femenino y 9.9% masculino, con una relación 9:1. La edad media fue de 62.7 años. El tiempo de evolución de la AR al momento de este estudio tuvo una media 22.26 años.

La prevalencia de comorbilidades fue del 91.4%, con una media de 2.28 comorbilidades por paciente. La hipertensión arterial sistémica se encontró en 40.8% de los pacientes, en 2º lugar osteoporosis en 19.3%, en 3º lugar diabetes mellitus tipo 2 en 13.3% y fibromialgia en 8.6%. Se encontraron alteraciones de la composición corporal en el 65.7% de pacientes; 35.2% con sobrepeso, 25.3% con obesidad y 5.2% con peso bajo. La polifarmacia, se encontró en 69.5% de los pacientes, con una media de 6.03 fármacos por paciente, el 12% de los pacientes usaba  $\geq 10$  fármacos.

**Conclusiones:** Se confirma la alta prevalencia de comorbilidades en pacientes con AR, principalmente las que aumentan el riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial sistémica, fue la más frecuente. Se observó que no se busca intencionadamente comorbilidades altamente prevalentes como el síndrome metabólico y algunos de sus componentes, osteoporosis y alteraciones en la composición corporal, y por lo tanto no se tratan; también se encontró a la mayoría de pacientes con polifarmacia.

Resultaría útil el cribado sistemático de comorbilidades, el uso de índices de comorbilidad y revisión de polifarmacia innecesaria, lo cual permitirá realizar intervenciones tempranas que eviten o disminuyan la discapacidad y mortalidad en esta población.

## DATOS DE LA TESIS

<b>1. DATOS DEL ALUMNO</b>	
<i>Apellido paterno</i> <i>Apellido materno</i> <i>Nombre</i> <i>Teléfono</i> <i>Universidad</i> <i>Facultad o escuela</i> <i>Carrera</i> <i>No. de cuenta</i>  <i>Correo</i>	<i>Sanchez</i> <i>Toxqui</i> <i>Yaucalli</i> <i>2221131115</i> <i>Universidad Nacional Autónoma de México</i> <i>Facultad de Medicina</i> <i>Subespecialidad en Reumatología</i> <i>520236808</i>  <i>yaukli919@gmail.com</i>
<b>2. DATOS DE LOS TUTORES</b>	
<i>Apellido paterno</i> <i>Apellido materno</i> <i>Nombre</i> <i>Matricula</i> <i>Teléfono</i> <i>Cargo</i>  <i>Correo</i>	<i>Pérez</i> <i>Cristóbal</i> <i>Mario</i> <i>11720069</i> <i>56276900 ext. 21540</i> <i>Reumatólogo</i> <i>Adscrito al servicio de Reumatología del</i> <i>Hospital de Especialidades "Bernardo</i> <i>Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional</i> <i>Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.</i> <i>drmariopc@hotmail.com</i>
<b>3. DATOS DE LA TESIS</b>	
<i>Título</i>	<i>Prevalencia comorbilidades en pacientes con artritis reumatoide</i>

## MARCO TEÓRICO

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica y progresiva, que causa poliartritis de pequeñas articulaciones, pero también puede dañar órganos extraarticulares (1).

Según un metaanálisis, la AR afecta a más de 15 millones de personas en todo el mundo. La tasa de prevalencia global es de alrededor del 1% y la tasa de incidencia más alta se ha observado en EE. UU. (44.6 casos por 100.000 habitantes), con tasas de incidencia más bajas en Japón (8 casos por 100.000 habitantes) y Francia (8.8 casos por 100.000 habitantes).

Hay mayor prevalencia en mujeres con una relación 3: 1. Y se estima que la AR seropositiva comprende del 50 a 70 % de los casos (2,3).

Aunque la etiología precisa de la AR se desconoce, es multifactorial e intervienen factores genéticos, ambientales y estocásticos. El riesgo genético comprende aproximadamente el 40% (2), se han asociado más de 100 loci genéticos con un riesgo elevado para desarrollar AR; el factor de riesgo genético más relacionado con su aparición y progresión se encuentra dentro del gen del antígeno de histocompatibilidad (HLA) clase II-DRB1-cadena beta (HLA-DRB1), los alelos del gen *HLA-DRB1*, DRB1 \* 04: 01, DRB1 \* 04: 04, DRB1 \* 01 y DRB1 \* 10, codifican proteínas que comparten una secuencia de aminoácidos muy similar en las posiciones 70 a 74, denominada epítipo compartido. El locus HLA se asocia principalmente con AR seropositiva y anticuerpos contra las proteínas citrulinadas (ACPA), así como con enfermedad grave, erosiva, manifestaciones extraarticulares y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y

mortalidad. Se han identificado asociaciones independientes con otros genes HLA: *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-DPB1* 17 (1). Entre los genes de susceptibilidad fuera de la región HLA se encuentran *PTPN22*, *STAT4*, *PADI-4* y *CTLA-4* (4).

Dentro los factores ambientales el tabaquismo es el mejor descrito en AR positiva a factor reumatoide (FR) o ACPA. De las infecciones, la mas relacionada ha sido la enfermedad periodontal principalmente por *Porphyromonas gingivalis* que induce citrulinación y promueve la génesis de osteoclastos; también se ha encontrado que la disbiosis intestinal, conduce a ciertas vías y mecanismos autoinmunes; ya que en AR hay *mayor abundancia de Prevotella copri*, *Collinsella* y *Lactobacillus salivarius* y en menor cantidad *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Veillonella* y *Haemophilus*.

La contaminación del aire con nitratos y dióxido de azufre se asocia con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), reactivaciones y mayor gravedad de AR. Dentro de las exposiciones ocupacionales, el polvo de sílice aumenta el riesgo para AR ACPA positiva.

La interacción de los factores de riesgo ambientales y genéticos puede desencadenar respuestas autoinmunes mucho antes del inicio de los síntomas clínicos. Las peptidil arginina deiminadas (PAD) son inducidas y modifican los péptidos al convertir la arginina en citrulina, estas proteínas modificadas son presentadas a las células T por células presentadoras de antígeno y células dendríticas, dando lugar a la formación de ACPA y las citocinas proinflamatorias aumentan gradualmente años antes de que aparezcan los síntomas de AR. Es probable que implique un segundo "golpe", como la formación de complejos inmunes que aumentan la permeabilidad vascular en la membrana sinovial y

activan las células sinoviales; posteriormente los mediadores de moléculas pequeñas de la inflamación, autoanticuerpos, citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas y metaloproteinasas de matriz (MMP) contribuyen al inicio y perpetuación de la artritis. La inflamación sinovial también activa las células mesenquimales en la articulación que pueden invadir y destruir el cartílago, mientras que los osteoclastos dañan el hueso subcondral. La pérdida irreversible de cartílago articular y hueso comienza poco después del inicio de la AR (2).

Generalmente la AR se manifiesta como poliartritis simétrica de articulaciones pequeñas de manos y pies, rigidez articular matutina y síntomas sistémicos como fatiga, pérdida de peso y en ocasiones fiebre. En laboratorio se encuentran datos de inflamación sistémica como elevación de reactantes de fase aguda, leucocitosis o anemia, junto con la presencia de FR y ACPA y radiológicamente se pueden encontrar características específicas como osteopenia yuxtaarticular y erosiones óseas (5).

La evolución de la AR es fluctuante con exacerbaciones episódicas y sin un tratamiento óptimo, empeora gradualmente hasta dañar irreversiblemente las articulaciones, afectando importantemente la función física de los pacientes. Como trastorno sistémico, puede involucrar estructuras extraarticulares hasta en un 40% de los pacientes, con mayor frecuencia a nivel cutáneo, ocular, pulmonar, cardiovascular, hematológico y es menos frecuente a nivel renal (2).

### ***Tratamiento***

El abordaje general del tratamiento comienza con un diagnóstico preciso e incluye terapias farmacológicas y no farmacológicas para obtener un resultado óptimo. El

objetivo es reducir la actividad de la enfermedad y si es posible, alcanzar una remisión completa; con miras a minimizar o prevenir las complicaciones clave de la AR (6).

#### *Intervenciones no farmacológicas para la AR*

Dejar de fumar, mantener un peso corporal saludable y promover la actividad física son fundamentales para reducir la gravedad de la AR, comorbilidades y mortalidad general.

La terapia ocupacional y el ejercicio físico regular son útiles para mejorar la capacidad funcional de los pacientes con AR (por ejemplo, aptitud aeróbica y fuerza muscular) sin exacerbar la actividad de la enfermedad.

En etapas avanzadas y/o graves de la AR se puede utilizar la cirugía articular para aliviar el dolor y restaurar la función articular; Se encuentran disponibles numerosos procedimientos como la tensinovectomía, sinovectomía, artroscopia, osteotomía, artroplastias o reemplazo total de la articulación.

#### *Terapias farmacológicas en la AR*

De acuerdo a las recomendaciones de la American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) el tratamiento de AR se utiliza desde dos perspectivas: tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides (GC) y los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

Los AINE (naproxeno, ibuprofeno, coxibs, etc.) se utilizan para reducir el dolor al disminuir la inflamación, y los GC tienen dos funciones, terapia puente mientras los FAME comienzan sus efectos y como terapia complementaria para la AR activa que persiste a

pesar del uso de FAME; debido a sus múltiples efectos secundarios a largo plazo, son de uso breve y se pueden administrar por vía oral, intravenosa, intramuscular e intraarticular.

Los FAME suprimen la actividad autoinmune y retrasan o previenen la degeneración articular. El uso temprano conduce a mejores resultados, especialmente por que son fármacos de acción lenta, con un inicio entre 6 semanas y 6 meses. Se utilizan FARME sintéticos convencionales (FARMEsc), biológicos (FARMEb) y sintéticos dirigidos (FARMEsd). Normalmente los FARMEsc se utilizan como terapia de primera línea para pacientes con AR de reciente diagnóstico; metotrexato (MTX) es el fármaco de primera elección, en monoterapia como asociado a otras moléculas, debido a su perfil de eficacia y seguridad, fácil administración y bajo costo; otros fármacos utilizados son leflunomida, hidroxicloroquina y sulfasalazina. Si la terapia de primera línea no se tolera o es ineficaz se recomienda utilizar FARMEb, FARMEsd, biosimilares o terapia de combinación (2,7).

Desde el año 2000, ha habido un cambio significativo en el manejo de los pacientes con AR, resultado del uso de FARMEs menos tóxicos y más efectivos como metotrexato, sulfasalazina y leflunomida; ha cambiado la forma en que se prescriben los AINE y GC. Además de la introducción de terapia biológica con inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y posteriormente biológicos con otros mecanismo de acción (1). Estos cambios en el tratamiento farmacológico, así como el mayor acceso a la atención reumatológica, han logrado un cambio en la historia natural de la enfermedad, mejorando la tasa de mortalidad a 5 años; sin embargo, esta sigue siendo más alta en comparación con la población general (8,9) con tasas de mortalidad estandarizadas alrededor de 1.5 a 1.6 en general. En una revisión exhaustiva de 40 estudios, Sokka *et*

a/. encontraron que la tasas de mortalidad estandarizadas (SMR) por todas las causas en pacientes con AR variaba de 0.87 a 2.48 (10).

La mortalidad prematura en AR es atribuible a la presencia de comorbilidades tan graves como la propia AR, atención subóptima de estas enfermedades coexistentes y al medio inflamatorio que propagan estas comorbilidades (9) (8).

## **COMORBILIDADES EN ARTRITIS REUMATOIDE**

La presencia de comorbilidades que pueden preceder o acompañar a la AR es mayor que en la población general. Hay evidencia de que la disfunción inmunológica e inflamación sistémica continua en AR; así como el arsenal terapéutico utilizado en esta enfermedad, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y progresión de las comorbilidades. Las que se observan con mayor frecuencia incluyen enfermedad cardiovascular, pulmonar, neoplasias malignas, osteoporosis, cambios en la composición corporal y enfermedad neuropsiquiátrica como ansiedad y depresión, y síntomas somáticos como dolor crónico, fatiga y alteraciones del sueño; estas comorbilidades tienen un efecto independiente sobre las medidas de resultado comúnmente utilizadas en AR, como el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y el Clinical Disease Activity Index (CDAI) (3) (7).

El subtratamiento de las comorbilidades es otro aspecto importante, estos pacientes tienden a recibir un tratamiento menos agresivo de la AR a pesar de tener mayor actividad de la enfermedad, provocando que el paciente tenga resultados subóptimos en la mejoría o remisión de la enfermedad. La presencia de cada comorbilidad reduce las probabilidades de remisión en un 28%, y Casi un tercio de pacientes tienen al menos una

comorbilidad al inicio de la AR con y casi el 80% de los pacientes durante el seguimiento un paciente promedio con AR establecida tiene al menos dos comorbilidades.

El estudio de comorbilidades es esencial, debido al impacto negativo que tienen en la calidad de vida, capacidad funcional y aumento de mortalidad en pacientes con AR, independientemente de la actividad de enfermedad; sin mencionar el aumento de los costos de atención médica; a pesar de esto, no siempre son evaluadas.

La comorbilidad se define como la “existencia o aparición de cualquier entidad adicional durante el curso clínico de un paciente que tiene la enfermedad índice en estudio”. La multimorbilidad se ha definido como “la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en un mismo individuo”, trata todas las morbilidades en pie de igualdad y no considera algunas como secundarias o subordinada, a diferencia del enfoque hacia una enfermedad índice con comorbilidades, donde el progreso se evalúa a través de la enfermedad índice; sin embargo, los términos comorbilidad y multimorbilidad se usan comúnmente de manera intercambiable (8).

El primer estudio observacional transversal COMORA, que evaluó varias comorbilidades en pacientes con AR de 17 países en cinco continentes y confirmaron la alta prevalencia de comorbilidades en pacientes con AR. Se informó del alto riesgo cardiovascular en pacientes con AR y las comorbilidades observadas con más frecuencia fueron: depresión (15%), asma (7%), eventos cardiovasculares (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) 6%, neoplasias malignas de órganos sólidos (5%), y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4%) (11).

La EULAR ha destacado recientemente seis comorbilidades clave para el cribado sistemático en la atención de rutina [ 9 ]: infecciones, enfermedad cardiovascular (ECV), neoplasias, enfermedades gastrointestinales, osteoporosis (OP) y depresión (12).

## **I. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE**

Los pacientes con AR tienen una reducción de 5 a 10 años en la esperanza de vida en comparación con los controles emparejados por edad y sexo. Las enfermedades cardiovasculares son aproximadamente entre 1.5 y 2 veces más frecuentes que en la población general, y representan un 50% del aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad en AR (12,13).

El mayor riesgo de ECV puede estar presente desde una etapa temprana, en una base de datos de atención primaria en Inglaterra, los pacientes con AR temprana tenían un 33% más de riesgo de ECV (criterio de valoración combinado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca) que los controles emparejados sin AR después de ajustar marcadores inflamatorios, seropositividad y uso de glucocorticoides al momento del diagnóstico.

También se ha encontrado mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con AR; en una revisión sistemática de más de 5 millones de pacientes en Inglaterra, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue casi dos veces mayor en pacientes con AR en comparación con los controles emparejados; además, los pacientes con AR tienen más probabilidades de tener cardiopatía isquémica silenciosa y muerte súbita que la población general.

El pronóstico después de un evento cardiovascular es peor en los pacientes con AR que en la población general. En una base de datos de Taiwán se encontró mayor mortalidad

hospitalaria en pacientes con AR que tuvieron infarto agudo de miocardio, hemorragia intracraneal o accidente cerebrovascular isquémico en comparación con los pacientes sin AR. En un estudio sueco, las tasas de mortalidad dentro de 1 semana y 1 mes después de un síndrome coronario agudo (SCA) fueron significativamente más altas en pacientes con AR en comparación con los controles emparejados, después del ajustar por edad, sexo, comorbilidades preexistentes, farmacoterapias y tipo SCA (6).

### *Factores de riesgo de ECV en pacientes con AR*

El aumento de riesgo cardiovascular en AR es multifactorial, se ha demostrado mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales en comparación con la población general; en un gran estudio de cohorte internacional, los factores de riesgo tradicionales fueron responsables del 49% del riesgo cardiovascular (CV) en pacientes con AR, siendo el tabaquismo y la hipertensión los principales factores de riesgo modificables. Por otro lado, la inflamación sistémica y los efectos secundarios de los medicamentos utilizados en el tratamiento juegan un papel importante en la aterosclerosis acelerada (6,13). Genéticamente varios polimorfismos se han asociado con aterosclerosis como a AR, destaca la asociación entre los alelos del epítipo compartido HLA-DRB1 \* 04 con disfunción endotelial y riesgo CV (14).

A continuación, se mencionan los factores de riesgo más importantes.

### ***1.1 Dislipidemia***

Los patrones de lípidos en pacientes con AR son consistentes con los de otras enfermedades inflamatorias: colesterol total (CT) y lipoproteína de alta densidad (HDL)

bajos y triglicéridos ( TG) altos. Los cambios estructurales y funcionales en las lipoproteínas podrían explicar el posible vínculo entre inflamación y aterosclerosis. Si bien los niveles de CT y lipoproteínas de baja densidad (LDL) disminuyen, hay niveles más altos de LDL pequeñas y niveles bajos de LDL grandes; las LDL pequeñas se unen con mayor afinidad a la pared del vaso y son más susceptible a cambios oxidativos, haciéndolas más pro-aterogénicas a pesar del nivel total de LDL bajo. Durante la inflamación, se ha observado relación inversa de los valores de PCR y los niveles de lípidos y HDL, así como deterioro de la función anti-aterogénica de este último.

### ***I.II Hipertensión arterial sistémica***

La hipertensión arterial es un factor de riesgo CV tradicional bien conocido y es la comorbilidad más frecuente en AR. Existe una sugerencia de un vínculo entre hipertensión, inflamación y aterogénesis. La angiotensina-II puede contribuir a la aterogénesis aumentando la expresión de ciertas citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión, y estimulando las células endoteliales del músculo liso arterial a producir especies reactivas de oxígeno.

En AR también se puede presentar hipertensión relacionada con leflunomida en 2 a 4.7% de las personas que reciben el fármaco, 2-4 semanas después de iniciar el tratamiento, puede ser necesario usar medicamentos antihipertensivos, reducir la dosis o suspender la leflunomida si no se logra el control de la tensión arterial.

### ***I.III Cambios hemostáticos***

En AR la inflamación induce un estado procoagulante, en el que la IL-6 puede aumentar los niveles de fibrinógeno y del factor de necrosis tumoral (TNF) e inducir la expresión de

factores tisulares, iniciando la cascada de coagulación. Además de la inflamación Mc Entegart et. al, encontraron niveles de fibrinógeno, antígeno t-PA y dímero D significativamente más altos en pacientes con AR, incluso en aquellos con AR bien controlada que en los pacientes control, contribuyendo a un estado procoagulante.

La homocisteína es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y se encuentra elevado en pacientes con AR y ECV. La homocisteína es un aminoácido que potencia al factor tisular y causa lesión directa de las células endoteliales a través de la inactivación o inhibición de la producción de óxido nítrico ( $ON_2$ ), aumentando la actividad procoagulante de las células endoteliales. Por otra vía el MTX reduce los niveles de folato lo que aumenta el nivel de homocisteína, siendo necesario el reemplazo con ácido fólico ( $\geq 5$  mg / semana)(13).

#### ***I.IV Resistencia a la insulina y diabetes***

La resistencia a la insulina y la diabetes están presentes en pacientes con AR, además de los factores de riesgo tradicionales, ambas se correlacionan con el grado de inflamación y fármacos usados en el tratamiento.

La resistencia a la insulina aumenta al doble el riesgo de enfermedad cardiovascular y la prevalencia es mayor en personas con AR (58% y 51% en AR de larga duración y AR temprana, respectivamente) en comparación con la población general (19%).

Los datos del estudio ORALE (Outcome of Rheumatoid Arthritis Longitudinal Evaluation) y SAHS (San Antonio Heart Study), encontraron una prevalencia de diabetes mellitus tipo (DM2) en personas con AR del 16.1% en comparación con un 9.5% en personas sin AR, con una  $P < 0,001$ . Otro estudio de cohorte en Canadá con 490,751 individuos informó que el riesgo de DM2 era mayor en pacientes con AR en comparación con los controles

(HR: 1.5; IC del 95%: 1.4-1.5), después de ajustar por edad, sexo y tratamiento con glucocorticoides.

En cuanto a los factores de riesgo relacionados a DM2, Ruscitti et al. encontraron que la hipertensión arterial, duración de la AR, exposición a GC, así como la obesidad y estilo de vida fomentaron el desarrollo de diabetes tipo 2 en población italiana con AR (15).

Un estudio de cohorte británico, que se siguió a 11,158 pacientes con AR por 24 años; el tabaquismo, consumo de alcohol y un IMC (índice de masa corporal) alto u obesidad fueron los más asociados al desarrollo de diabetes en pacientes con AR. En otros estudios se ha visto que la presencia de hiperlipidemia e hipertensión aumenta 23 veces la tasa de riesgo de diabetes en AR (16).

Algunos fármacos usados en AR pueden afectar negativamente el control glucémico, en especial los glucocorticoides cuando se administran de forma crónica; al aumentar la gluconeogénesis hepática, disminuir la sensibilidad a la insulina y reducir la función de las células  $\beta$ ; ya que funcionan a través de los receptores de GC que se encuentran en las células  $\beta$  pancreáticas. Lillegraven et al, informaron un cociente de riesgo de 2.33, IC del 95% con dosis de prednisona o su equivalente de 7,5 mg al día o más y una incidencia de diabetes 1.68-3.22 veces más que en pacientes sin uso de GC orales. Por otra parte el TNF, la IL1 y la IL6 desencadenan la producción de citocinas proinflamatorias y alteran el metabolismo de lípidos y resistencia a la insulina, aumentando el riesgo de DM2; por lo que los FAME sintéticos convencionales y biológicos que antagonizan citocinas clave como TNF, IL1 e IL6 ; hidroxiclороquina que mejora la función de las células  $\beta$  pancreáticas y sensibilidad a la insulina, disminuyen el riesgo de DM2 (15).

**I.V Estilo de vida:** El sedentarismo es frecuente en pacientes con AR, resultado de la discapacidad física secundaria al dolor y restricción de movimiento que acompañan a la inflamación, y las deformidades estructurales, secuelas de la enfermedad.

**I.VI Tabaquismo:** Es un factor de riesgo para el desarrollo de AR seropositiva y promueve una enfermedad más grave, y por sus efectos sobre la vasculatura es un factor de riesgo para ECV (13).

### ***Efecto de los tratamientos de AR sobre el riesgo CV***

Algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de AR aumentan el riesgo CV, como los AINE y particularmente los corticosteroides, a través de sus efectos sobre los lípidos, metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina. Por el contrario, los FARME no biológicos, como el metotrexato, se asocian con disminución del riesgo CV después de uso prolongado. Choi et al, informaron que MTX redujo la mortalidad general en un 60%, principalmente al reducir la mortalidad por cardiopatía coronaria en un 70%. En menor medida sulfasalazina también reduce el riesgo CV e hidroxicloroquina mejora el perfil lipídico y reduce el riesgo de diabetes. Al contrario, ciclosporina y la leflunomida tienen un papel en el desarrollo de la hipertensión y su uso debe evitarse en pacientes con hipertensión arterial descontrolada (13,14).

### ***FAME biológicos anti-TNF***

El efecto de los anti-TNF en el riesgo CV es inconsistente, se han asociado de novo con eventos individuales de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Después de encontrar niveles elevados de TNF en pacientes con insuficiencia

cardíaca, se realizaron ensayos con anti TNF para tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Ningún estudio mostró beneficio y uno informó peores resultados en pacientes tratados con anti TNF; aunque con tendencia estadísticamente no significativa, en consecuencia se introdujo una advertencia para no utilizar estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase III / IV de la New York Heart Association) preexistente (12,13).

Al contrario un metaanálisis de 2015 y The British Society of Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) mostraron que los inhibidores del TNF redujeron significativamente el riesgo de eventos CV; por lo que debido a la falta de evidencia unívoca, los anti TNF podrían usarse en insuficiencia cardíaca compensada o en ausencia de otras opciones razonables (6,14).

### ***FAME biológicos no anti-TNF***

No hay datos claros para concluir el efecto de estos FAME sobre el riesgo CV en AR. Rituximab no ha tenido diferencias significativas en los eventos de ECV durante los ensayos con placebo; Tocilizumab puede tener un impacto adverso en el perfil de lípidos con elevaciones persistentes de TC, LDL y HDL; sin embargo, en varios estudios esto no parece traducirse en un aumento de riesgo clínico para ECV; además este biológico solo ha estado ampliamente disponible en la práctica clínica desde 2010 y, por lo tanto, los datos de observación son insuficientes para abordar esta cuestión.

Los inhibidores de la cinasa de Janus (JAK), en particular tofacitinib, se han asociado con mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV). Esto se observó cuando se utilizó tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día, una dosis más alta que la aprobada para AR en la mayoría de países (6,12,13).

## **Reducción del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide**

En vista de la asociación entre la carga inflamatoria a lo largo del tiempo y el riesgo de ECV, un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo de la AR contribuyen a controlar la actividad de la enfermedad y al mismo tiempo contener el riesgo de ECV. Un estudio reciente que utilizó datos del Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) encontró que una reducción de diez puntos en el Índice de Actividad Clínica de Enfermedades (CDAI) durante una mediana de 2.7 años se asoció con una reducción del 21% en riesgo de eventos CV (12,14).

Es necesario evaluar el riesgo CV en el primer cribado y reevaluar después de lograr un control estable de la actividad de la enfermedad y tratar con regularidad los factores de riesgo tradicionales como hipertensión arterial, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, diabetes, etc. y alentar a los pacientes a dejar de fumar y a hacer ejercicio; así como evaluar el impacto del tratamiento con FAME, GC, AINE, ciclosporina y leflunomida en el estado hipertensivo y el perfil lipídico con tocilizumab y tofacitinib.

En 2009 la EULAR recomendó la evaluación sistemática de riesgo coronario modificado (m SCORE) el cual produce un riesgo CV 1.5 veces más del riesgo determinado con la calculadora tradicional, en base al tiempo de evolución de la AR mayor o igual a 10 años, positividad de FR o anti -CCP (péptido cíclico citrulinado) a títulos altos y manifestaciones extra articulares; clasificando a los pacientes con alto o muy alto riesgo CV. Sin embargo, mSCORE no ha sido validado en AR Y puede subestimar el riesgo CV incluso después de aplicar la corrección EULAR. Cuando el resultado se sitúa en el umbral o se mantiene la sospecha en ECV en base a los datos clínicos, la detección de placas por ecografía carotídea puede ser útil, basándose en la evidencia de que las

placas carotídeas en AR se asocian con la actividad de la enfermedad, cardiopatía isquémica y con escasa supervivencia libre de ECV. Además del USG carotídeo EULAR no recomienda el uso rutinario de otros biomarcadores / herramientas de imagen (2,13,14).

### **Uso de estatinas y medicamentos antihipertensivos en la AR**

Las estatinas reducen el riesgo CV al disminuir el colesterol y a través de sus efectos angioprotectores, antiinflamatorios y antioxidantes. Sin embargo, los datos en la reducción del riesgo CV en AR son limitados y su papel no está claro. Por lo tanto, aunque es una opción ideal en la prevención secundaria, su uso en la prevención primaria en AR no puede ser generalizado.

Dada la alta prevalencia de hipertensión arterial en AR y su relación con el riesgo CV, es necesaria mayor atención a esta patología. Panoulas et al, sugieren que los pacientes con AR e hipertensión arterial tienen más probabilidades de beneficiarse de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) debido a su efecto supresor de mediadores inflamatorios, especies reactivas de oxígeno y PCR. Deben evitarse los betabloqueantes y los diuréticos tiazídicos debido a sus efectos dislipidémicos y diabetogénicos, especialmente en el contexto de aumento de la resistencia a la insulina en la AR (6,13).

## **II. NEOPLASIAS**

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de cáncer en comparación con la población general, un metaanálisis publicado en 2015 por Simon et al. encontraron un aumento estadísticamente significativo del 9% en el riesgo general de malignidad en pacientes con

AR. En cuanto a cánceres específicos, al igual que otro estudio del Reino Unido de 2013, se encontraron mayores tasas de linfoma como se esperaba y además identificaron mayor riesgo de cáncer de pulmón (que puede deberse en parte al tabaquismo, un factor de riesgo compartido entre AR y cáncer de pulmón) (12,17). Incluso antes de la introducción de los FAME biológicos, un estudio sueco de casos y controles (  $n = 11\ 683$ ) informó una fuerte asociación entre la alta actividad de la enfermedad y el riesgo para linfoma (OR vs. actividad: 25.8; IC del 95%: 3.1-21.3) (18).

Un estudio en Suecia, el más grande hasta la fecha con más de 2800 con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), identificó un pequeño aumento en el riesgo de carcinoma de células escamosas, pero no de carcinoma de células basales, en los usuarios de anti TNF en comparación con los que toman FAME sc.

Los datos de los registros nacionales europeos en el Reino Unido, Alemania y Dinamarca han demostrado consistentemente que no hay un aumento en la ocurrencia de cánceres sólidos en pacientes tratados con anti TNF en comparación con aquellos tratados con FAME sc (12).

### **III. OSTEOPOROSIS**

La osteoporosis (OP) es un trastorno caracterizado por fragilidad ósea y aumento en el riesgo de fracturas, producto de una masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. La prevalencia de OP en la población general varía del 9 al 38% para las mujeres y del 1 al 8% para los hombres; en pacientes con AR la prevalencia es de alrededor del 30% (hasta el 50% en mujeres posmenopáusicas), duplicando el riesgo de la población general; además, los pacientes con AR experimentan fracturas con mayor

densidad mineral ósea (DMO) que los pacientes sin AR, el sitio más afectado es la columna y la incidencia de fracturas vertebrales puede ser hasta 5 veces mayor que los controles sanos.

Además de los factores de riesgo tradicionales para OP, está implicada la inflamación propia de la AR. La reacción inflamatoria en la membrana sinovial da como resultado la producción de numerosas citocinas (IL-1, IL-6, TNF) que activan los osteoclastos y median la destrucción del cartílago y aparición de erosiones óseas periarticulares, pero también tienen un efecto sistémico generando aumento de la pérdida ósea generalizada y disminución de la formación ósea, que conduce a una reducción de la masa ósea.

Las fracturas son más frecuentes en pacientes con alta actividad de la enfermedad (según DAS28), presencia de erosiones óseas periarticulares, duración de la enfermedad de AR  $\geq 10$  años, puntuación alta de HAQ o títulos elevados de anti CCP y FR y uso prolongado de GC. Por lo que este riesgo disminuirá con el control temprano de la inflamación, uso de corticoides a la dosis mínima efectiva y el menor tiempo posible, y detección temprana de OP con mediciones periódicas de la DMO y evaluaciones del riesgo de fractura mediante herramientas como el algoritmo FRAX (19).

#### **IV. CAMBIOS DE PESO EN LA AR**

Los cambios en la composición corporal en pacientes con AR, incluyen pérdida de peso, caquexia reumatoide y obesidad.

**Caquexia reumatoide:** es una condición caracterizada por aumento de la actividad catabólica (gasto de energía en reposo) durante una enfermedad crónica asociada a un alto grado de inflamación, en la que hay pérdida de masa magra a pesar de la ingesta

adecuada de alimentos, sin pérdida de peso por aumento compensatorio de la grasa corporal. Su prevalencia global varía entre el 15 y el 32% de pacientes con AR y existen diferentes criterios para definir caquexia reumatoide, el más utilizado es el propuesto por Engvall *et al*, índice de masa libre de grasa (FFMI) por debajo del percentil 10 y el índice de masa grasa (FMI) por encima del percentil 25 (3,14).

**Sarcopenia:** del griego 'sarx' o carne y 'penia' o pérdida, se utiliza para caracterizar la combinación de baja masa muscular y función (fuerza y rendimiento) mientras que la obesidad sarcopénica se refiere a la co-presencia de sarcopenia y obesidad (20). Un estudio de Giles *et al*, encontró una prevalencia de sarcopenia del 21.4% en mujeres y 33.3% en hombres con AR en comparación con el 7.7% y el 22.2% respectivamente en el grupo control, a pesar de que uno de los criterios diagnósticos de la sarcopenia es la edad mayor de 65 años, Mochizuki *et al*, demostraron que tener AR predispone a la pérdida de masa muscular en pacientes jóvenes, al igual que la caquexia reumatoide, existe una correlación inversa entre los niveles de proteína C reactiva (PCR) y la masa muscular; se cree que la IL-1 $\beta$  causa reducción del apetito y la IL-6 aumenta la producción hepática de marcadores inflamatorios, que se asocian a la pérdida de masa y fuerza muscular al aumentar la proteólisis durante la síntesis del tejido muscular (3). Se ha demostrado que un índice de masa corporal (IMC) menor de 18,5 kg / m<sup>2</sup>, se asocia con osteopenia u osteoporosis, morbilidad y mayor mortalidad, y es un factor de riesgo independiente de caídas y discapacidad funcional. La evaluación diagnóstica se basa en documentar disminución de masa muscular, baja fuerza muscular y / o disminución del rendimiento físico (7).

**Obesidad:** Se conoce la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de AR y la mayoría de estudios indican una asociación positiva en mujeres jóvenes AR ACPA negativa. Durante la enfermedad la secreción crónica de citocinas proinflamatorias del tejido adiposo aumenta la carga inflamatoria sistémica y gravedad de la enfermedad, con resultados deficientes y dolor persistente informados por el paciente; un IMC alto también se relaciona con aclaramiento acelerado de los agentes anti-TNF, resultando en disminución de la biodisponibilidad de estos fármacos. Además de ser un factor de riesgo de comorbilidad cardiovascular y reemplazo articular (3,21).

Se ha encontrado que los pacientes que pierden peso y logran niveles de IMC normales, tienen 3 veces más probabilidades de mejorar la actividad de la enfermedad. Kreps et al, estudiaron pacientes con AR y sobrepeso/obesidad, encontrando que una pérdida de peso superior a 5 kg redujo 1.15 puntos en la escala CDAI (IC 95% 0.42-1.88) (22).

Por otra parte, muchos estudios han reconocido la paradoja de la obesidad; en la que como se mencionó previamente, un IMC bajo se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, que pacientes con un  $IMC > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ . Se sugiere que puede deberse a *la caquexia reumatoide*; la relación entre obesidad y baja progresión radiográfica siguen sin estar clara (21).

## V. POLIFARMACIA

Las definiciones utilizadas para polifarmacia no son consistentes, se aplican definiciones de 3, 4 y 5 fármacos según el estudio (la mayoría más de 4). La polifarmacia puede resultar en interacciones medicamentosas no deseadas y / o conducir a un aumento de eventos adversos graves. En pacientes con AR, la polifarmacia es común, desde 44.4 %

hasta 67.9 % de todos los pacientes con AR. Se ha asociado con la edad, sexo femenino, multimorbilidad, actividad y duración de la enfermedad, así como el deterioro funcional. En una revisión sistemática de estudios sobre polifarmacia en AR hasta 2020, en 24,446 pacientes con AR, el 61.6% de los pacientes tuvieron polifarmacia, con un promedio de 5.3 medicamentos. Un estudio retrospectivo, encontró polifarmacia (definida como  $\geq 5$  medicamentos) en el 33.7% de pacientes con AR, especialmente en mujeres mayores de 50 años; se observó un aumento en el número de fármacos de 3.5 a 6.6 en 6.8 años, principalmente en el número de inmunosupresores, tratamiento para la osteopenia/osteoporosis y para comorbilidades cardiovasculares, con un número aproximado de 5.3 medicamentos por paciente.

No está claro en qué medida los efectos adversos o interacciones medicamentosas de múltiples medicamentos, daña más al paciente de lo que proporciona un beneficio y reduce el cumplimiento por parte del paciente. Se recomienda un tratamiento farmacológico óptimo sin polifarmacia innecesaria y reevaluar periódicamente contraindicaciones y dosis de medicamentos, especialmente en ancianos; ya que puede ser un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad (23).

## **VI. FRAGILIDAD**

La fragilidad es un síndrome caracterizado por disminución de la reserva fisiológica y función de varios sistemas, lo que conduce a mayor vulnerabilidad y resultados adversos para la salud. Se caracteriza por sarcopenia, debilidad, lentitud, actividad baja y fatiga; aumentando el riesgo a desarrollar dependencia y / o muerte. Si bien, es común en los

ancianos, estudios recientes han subrayado mayor prevalencia de fragilidad en enfermedades crónicas, independientemente de la edad.

Los posibles factores etiológicos incluyen mecanismos genéticos y epigenéticos, factores estresantes metabólicos y ambientales, comorbilidades, enfermedades agudas y factores relacionados con la propia enfermedad o efectos secundarios del tratamiento con glucocorticoides y / o FAME. En conjunto estos eventos alteran los procesos de múltiples sistemas: inmunológico, musculoesquelético, endocrino y neurológico, lo que reduce su reserva por debajo del umbral necesario para compensar los cambios.

La actividad de la enfermedad parece ser el principal factor implicado en el desarrollo de la fragilidad en AR. En un análisis de Tada et al, la prevalencia de sujetos frágiles, pre frágiles y normales fue del 18.9%, 38.9% y 42.2%, respectivamente. En el subgrupo de pacientes en remisión (DAS 28 < 2.6), el 6.7% tenía fragilidad, mientras que en aquellos con actividad de la enfermedad moderada y alta (DAS 28 > 3.2) el 46.7% eran frágiles.

Según Salafí et al, los pacientes jóvenes con AR presentan fragilidad en 2.5% y los adultos mayores con AR 36.4% ( $p < 0.001$ ). Se asocio significativamente con la edad avanzada y alta actividad de la enfermedad y los factores de mal pronóstico para la mejoría fueron edad avanzada, poca fuerza de agarre, pérdida de peso, mala actividad física, hospitalizaciones, cáncer o accidente cerebrovascular previo, enfermedad pulmonar, función cognitiva baja, diabetes, osteoartritis, niveles bajos de albúmina y niveles altos de IL-6.

Aunque no existe un estándar de atención para la fragilidad; debido a la influencia de la actividad de la AR, un control adecuado de la enfermedad disminuirá el riesgo y grado de fragilidad. También debe evaluarse el riesgo-beneficio del tratamiento con GC y los diferentes FAME en pacientes frágiles, ya que pueden ser más vulnerables a sus efectos

adversos. Un desafío consiste en desarrollar una herramienta estandarizada para definición y detección de la fragilidad que permita una evaluación más completa del paciente en el ámbito clínico, y permitiría manejar las complicaciones asociadas (3,9).

## **VII. FIBROMIALGIA EN AR**

Es una de las comorbilidades más conocidas en AR, su prevalencia es de aproximadamente 21% con un rango de 4.9 a 52.4% vs 2 a 8% en la población general. La inflamación crónica crea una transición de dolor periférico a dolor central, las citocinas proinflamatorias como el TNF e IL-6 participan en el procesamiento central del dolor y aumentan la sensibilidad generalizada. Salaffi et al analizaron la influencia de la fibromialgia (FM) para lograr la remisión en pacientes con AR de larga duración; en 117 pacientes con AR, 17% tuvo fibromialgia y ninguno de estos alcanzó la remisión medida por SDAI, el análisis de regresión logística identificó que el fracaso de la remisión se debió a la presencia de FM. De forma similar en el estudio ESPOIR, los pacientes con AR y FM no alcanzaron la remisión y mostraron mayor actividad de la enfermedad que aquellos que solo tenían AR. Chakr et al. encontraron al inicio de su estudio que los pacientes con AR y FM tasa de remisión del 0%; sin embargo durante el seguimiento el aumento en la dosis de fármacos para FM y AR, aumentó la tasa de remisión en 18.8% y el ajuste del tratamiento para FM de acuerdo a las condiciones específicas de cada paciente mejoró significativamente las escalas DAS28 y Health Assessment Questionnaire (HAQ). Por lo anterior, el control adecuado de la fibromialgia repercutirá directamente en el control de la AR (3).

## VIII. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN AR

La depresión y la ansiedad son muy frecuentes en enfermedades crónicas y autoinmunes. Peterson et al, identificaron una prevalencia de depresión del 46% y ansiedad del 24% en pacientes con AR de Estados Unidos y países europeos, lo que es dos o tres veces mayor que la población general.

Además de los factores psicosociales implicados como el aislamiento social por deformidades articulares, la baja autoestima y ansiedad; se ha demostrado que existe una relación entre la activación de la respuesta inmunitaria periférica y los cambios en el sistema nervioso central. Abdel-Ahad et al, indicaron que los niveles séricos elevados del antagonista del receptor de IL-1 e IL-17 en pacientes con AR se correlacionan con la gravedad de la depresión y trastornos secundarios como insomnio, anorexia, fatiga, disminución concentración y disforia. Li et al, también demostraron la contribución de las citocinas proinflamatorias al desarrollo de esta entidad, pacientes con AR y niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) presentaron mayor depresión en comparación con el grupo control.

La depresión en AR se asocia con mayor actividad de la enfermedad, discapacidad y menor adherencia al tratamiento y probabilidad de lograr la remisión completa de los síntomas. El comportamiento suicida también es mayor en pacientes con ansiedad/depresión y enfermedades crónicas como las enfermedades reumáticas. Treharne et al indicaron que el 30% de los pacientes con AR y depresión experimentaron pensamientos suicidas [OR 4.47, P <0,05] (3,7).

## **IX. DISFUNCIÓN SEXUAL**

La AR puede tener repercusiones en la función sexual y también es olvidada en la práctica clínica diaria. Puchner et al, utilizaron el formulario corto 14 del changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ-14) y encontraron una fuerte asociación de disfunción sexual en pacientes con AR en comparación con el grupo de control ( $p < 0,0001$ ).

La disfunción sexual es más prevalente en mujeres, en un estudio con 329 pacientes con AR, la puntuación CSFQ indicó disfunción sexual general en el 58.1% de las mujeres y el 33.8% de los hombres; de los cuales, el 37.6% siente que la enfermedad ha complicado su vida sexual y el 46.5% afirma que la fatiga está directamente relacionada con el impacto negativo en su actividad sexual. Según Saad et al, la prevalencia de disfunción sexual en mujeres con AR es de 49.3%, evaluada por la Female Sexual Function Index (FSFI) que mide 6 áreas diferentes de la sexualidad femenina: excitación, lubricación, deseo, satisfacción, orgasmo y dolor. La disfunción sexual se correlacionó con el dolor, edad del paciente ( $p = 0.049$ ), edad de la pareja ( $p = 0.013$ ), número de despertares nocturnos ( $p = 0.02$ ), rigidez matutina ( $p = 0,010$ ), fatiga ( $P = 0.001$ ) y dolor articular ( $p = 0.05$ ). La edad de los pacientes y el dolor fueron factores predictivos de alteraciones en el funcionamiento sexual (3,24).

## **MEDICIÓN DE COMORBILIDADES**

La mayoría de comorbilidades en pacientes con artritis reumatoide no se evalúan de forma rutinaria en la consulta de Reumatología y los síntomas de la AR y las comorbilidades pueden superponerse, la fisiopatología subyacente puede compartirse,

los tratamientos pueden interactuar y el curso de todas las enfermedades puede verse alterado. Las estrategias de tratamiento para AR no son directamente trasladables a pacientes con comorbilidades y es necesario un enfoque terapéutico diferente, es importante incluir índices que evalúan los diferentes aspectos de la enfermedad que influyen en la calidad de vida y evolución de los pacientes con AR como el Patient Health Questionnaire (PHQ-9) para la depresión, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) para la ansiedad, etc.; sin embargo, puede volverse engorroso a medida que aumenta el número de comorbilidades y cada patología tiene un peso diferente, por ejemplo, la polifarmacia tiene un impacto en la mortalidad diferente al de la enfermedad cardiovascular. Para sortear ese problema existen los índices de comorbilidad, herramientas compuestas que incluyen enfermedades específicas. No existe un índice de comorbilidad estándar de oro, pero recientemente se han realizado investigaciones que han llevado al desarrollo de índices específicos en reumatología y AR.

**Índice de comorbilidad de Charlson (ICC):** se publicó en 1987 y es el más utilizado, evalúa 19 condiciones (16 enfermedades de las cuales 3 están estratificadas según la gravedad), ha tenido varias adaptaciones y en reumatología se ha utilizado como predictor de mortalidad en cohortes de AR y osteoartritis (OA). Sin embargo, no tiene en cuenta comorbilidades en AR que pueden tener un impacto significativo. Sigue utilizándose, quizás debido a su uso generalizado en múltiples condiciones y la facilidad de realizar; pero existen índices diseñados específicamente para enfermedades reumáticas que incluyen AR y predicen mejor aspectos específicos como mortalidad o discapacidad física.

**Medida de comorbilidad de Elixhauser (MEC).** Comprende 30 comorbilidades dicotómicas. Incluye artritis reumatoide y enfermedades vasculares del colágeno como una categoría única. Funciona mejor que ICC como predictor de mortalidad, pero no se dispone de datos específicos en reumatología.

**Índice de comorbilidad funcional (FCI):** se desarrolló con la intención de analizar la discapacidad física en la población general. Comprende 40 comorbilidades de 18 ítems, incluye afecciones como AR y OA, enfermedad degenerativa del disco, compromiso visual y osteoporosis. La función física se mide por la subescala de función física de forma corta 36 (SF-36) .

**Índice de multimorbilidad (IMM):** comprende 40 condiciones en población con AR. No se incluyen ciertos factores como fatiga, nivel socioeconómico y dolor. En una cohorte prospectiva de AR, 1 año después de comenzar con FAME, una puntuación alta afectó negativamente el logro del objetivo terapéutico de remisión o baja actividad de la enfermedad.

**Índice de comorbilidad de enfermedades reumáticas (ICDR):** se desarrolló en base al autoinforme de pacientes con AR, OA, lupus y fibromialgia. Comprende 11 comorbilidades; además de la velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide, nódulos reumatoides. Evalúa discapacidad, mortalidad, hospitalizaciones y costos de atención médica. Es buen predictor de mortalidad en AR (8).

## Comparación de índices

La elección de un índice está determinada por varios factores y dependerá del objetivo a evaluar: mortalidad, función o ambos resultados; si se evalúan resultados múltiples, el ICDR puede ser el mejor ya que analiza mortalidad, hospitalizaciones, discapacidad y costos de atención médica y solo requiere 11 comorbilidades, en comparación con IMM que evalúa 40. Yurkovich et al. dan una descripción general de los diferentes índices y sus adaptaciones en diferentes condiciones médicas FCI fue el mejor predictor de discapacidad física seguido por ICDR y MCE no ponderado en pacientes con AR, ICDR fue el mejor predictor de mortalidad seguido de MCE no ponderado y CCI modificado. El ICDR general y la MCE no ponderada se desempeñaron bien tanto para la discapacidad física como para la mortalidad. Un estudio reciente comparó CCI, ICDR y FCI modificados en pacientes con AR. El ICDR fue el más simple de usar, ICDR y FCI se desempeñaron mejor en la predicción de hospitalización, HAQ y SF-36 en comparación con CCI. Sin embargo, se necesitan más estudios para comparar estos índices en pacientes reumatológicos. De los índices mencionados solo El ICDR y el IMM se han desarrollado específicamente para pacientes reumatológicos y se han probado en pacientes con AR (8,25).

**Cuadro 1 . Comparación de los principales índices de comorbilidad.**

Características del índice	ICC <sup>a</sup>	MEC <sup>a</sup>	FCI	IMM	ICDR
Número de enfermedades que evalúa <sup>b</sup>	19	30	18	40	11
Año en que se desarrolló	1987	1998	2005	2015	2007

Población de estudio original	Pacientes hospitalizados y pacientes con cáncer de mama	Pacientes hospitalizados	Pacientes hospitalizados y de un centro médico de columna	Pacientes con artritis reumatoide	Pacientes con artritis reumatoide, lupus, osteoartritis y fibromialgia
Uso de base de datos administrativa	si	si	si	si	si
Uso de autoinforme	si	no	no	no	si
<sup>a</sup> Incluye adaptaciones  <sup>b</sup> Incluye diferentes grados de severidad de una misma enfermedad					

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica, que afecta principalmente pequeñas articulaciones, aunque puede afectar la mayoría de las articulaciones y tejidos extraarticulares hasta en 40% de los pacientes.

A pesar del mayor acceso a la atención reumatológica y los avances en el tratamiento con FARME biológicos y moléculas pequeñas, la mortalidad en estos pacientes sigue siendo más alta en comparación con la población general, con tasas de mortalidad estandarizadas de alrededor de 1.5 a 1.6 en general; atribuida a la presencia de comorbilidades tan graves como la propia AR y a la atención subóptima de estas enfermedades.

Un paciente promedio con AR establecida tiene al menos dos comorbilidades; con un efecto independiente sobre las medidas de resultado utilizadas en AR, como el HAQ y CDAI, y tendencia a recibir un tratamiento menos agresivo y subóptimo de la AR; por lo que cada comorbilidad reduce las probabilidades de remisión en un 28% y es posible que nunca se logre la remisión o actividad baja de la AR dependiendo del impacto negativo de cada comorbilidad, así como la discapacidad funcional y mortalidad prematura que todo esto conlleva. A pesar de lo anterior la mayoría de comorbilidades en pacientes AR no se evalúan de forma rutinaria en la consulta de reumatología.

## JUSTIFICACIÓN

La AR es la patología más frecuente en la consulta externa del servicio de Reumatología de este centro médico y tal como lo reporta la literatura, la mayoría de pacientes presenta diversas comorbilidades entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, pulmonares, osteoporosis y trastornos del estado de ánimo. La mayoría de estas enfermedades interfieren en el tratamiento de la AR y disminuyen las probabilidades de lograr un control óptimo de la enfermedad, independientemente de la actividad de la AR, conllevan aumento en la mortalidad y exceso en los costos de la salud; A pesar de esto no siempre son evaluadas y tratadas o referidas al especialista correspondiente. Tampoco se conoce la prevalencia de las comorbilidades en pacientes con AR de este centro médico.

Conocer la prevalencia y características clínicas de las comorbilidades en pacientes con AR, permitirá implementar estrategias de evaluación y detección oportuna, para realizar intervenciones tempranas y más agresivas que eviten o disminuyan la discapacidad y mortalidad en esta población de pacientes y de forma secundaria los gastos derivados de la atención médica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de comorbilidades en pacientes con Artritis Reumatoide de la consulta externa de reumatología del hospital de especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”?

## **HIPÓTESIS**

Ho: No existe mayor prevalencia de comorbilidades en pacientes con Artritis Reumatoide.

H1: Existe mayor prevalencia de comorbilidades en pacientes con Artritis reumatoide.

## **OBJETIVOS**

### ***OBJETIVO PRIMARIO***

Determinar la prevalencia de comorbilidades en pacientes con Artritis Reumatoide que asisten a la consulta externa de reumatología del hospital de especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

### ***OBJETIVOS ESPECÍFICOS***

- Determinar el número de comorbilidades en pacientes con AR
- Determinar las comorbilidades más frecuentes en pacientes con AR
- Determinar la prevalencia de alteraciones en la composición corporal en pacientes con AR
- Determinar la prevalencia de fibromialgia en pacientes con AR
- Determinar la prevalencia de polifarmacia en pacientes con AR

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

1. Por la maniobra del investigador: **Observacional**.
2. según el periodo y secuencia de estudio: **Transversal**.
3. Por la dirección del estudio y fuente de la que se obtuvieron los datos:  
**Retrospectivo**

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS con diagnóstico de AR mayores de 18 años.

## **POBLACIÓN BLANCO**

La población de estudio incluirá a los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a criterios de clasificación del ACR 1987 o ACR 2010 adscritos Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez". La muestra estará conformada por un grupo de pacientes con Artritis Reumatoide que acudieron a la consulta externa de Reumatología de enero a diciembre de 2021. El tipo de muestreo será por conveniencia.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN***

1. Pacientes mayores de 18 años.

2. Diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo con los criterios de ACR 1987 o ACR EULAR 2010 para la enfermedad.
3. Ambos sexos
4. Que cuenten con expediente completo para la extracción de los datos de estudio.

### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN***

1. Pacientes con síndrome de superposición
2. Pacientes que no tengan expediente completo para extracción de los datos de estudio
3. Pacientes que ya no tengan seguimiento en nuestro servicio

### ***CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:***

1. Pacientes que no cuenten con expediente físico o electrónico

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Tipo de diseño de muestreo: método no probabilístico, los pacientes se incluirán por conveniencia.

### **RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Fuentes de información: Expediente clínico médico físico o electrónico del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Procedimiento de recolección de la información: Directo

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Para el análisis bivariado de las variables continuas se empleo prueba de T de student o bien U de Mann-Whitney, en función de la curva de distribución; mientras que para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi2 o exacta de Fisher, según correspondió. La significancia estadística se estableció con un valor de  $p < 0.05$ . El análisis de datos se realizó mediante el software estadístico SPSS versión 27.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### VARIABLES DE ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa	Discreta	Tiempo que una persona ha vivido a partir del nacimiento	1. 18-30 años 2. 31-40 años 3. 41-50 años 4. 51-60 años 5. 61-70 años 6. >71 años	1. 18-30 años 2. 31-40 años 3. 41-50 años 4. 51-60 años 5. 61-70 años 6. >71 años
Género	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Características físicas que diferencian a un hombre o mujer.	1: Hombre 2: Mujer

Índice masa corporal (IMC)	Cuantitativa	Ordinal	Método que determina la composición corporal a partir del uso de medidas antropométricas	Número que se calcula con base en el peso y la estatura con el fin de categorizar el peso.	1. Peso bajo 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Tiempo de evolución artritis reumatoide	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Periodo que transcurre desde el diagnóstico de artritis reumatoide	Tiempo en años que transcurre desde el diagnóstico de artritis reumatoide	Sí/no
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre.	Ausencia o presencia de diabetes mellitus en pacientes con artritis reumatoide	Sí/no
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento en las cifras de presión arterial por arriba de los límites que incrementan el riesgo cardiovascular (+140/90)	Ausencia o presencia de hipertensión arterial en pacientes con artritis reumatoide	Sí/no
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Conjunto de enfermedades resultantes de concentraciones anormales de colesterol, triglicéridos, C-HDL y C-LDL en sangre, que participan como factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular.	Ausencia o presencia de alteraciones de colesterol, triglicéridos, C-HDL y C-LDL en sangre en pacientes con artritis reumatoide	Sí/no
Fibromialgia	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado crónico, a menudo acompañado de	Ausencia o presencia de fibromialgia	Sí/no

			fatiga, trastornos cognitivos, síntomas psiquiátricos y somáticos		
Osteoporosis	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Trastorno caracterizado por fragilidad ósea y aumento en el riesgo de fracturas, evaluado por DMO o fractura por fragilidad	Presencia o ausencia de Osteoporosis	Sí/no
FARME sintético convencional	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, que no se dirige a una diana específica, incluye MTX, LFN, SFZ, CQ.	Presencia o ausencia de FAME sintético convencional en el tratamiento de la AR	Sí/no
FARME biológico	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, dirigido a una diana específica que incluye anti TNF, anti CD20 y anti IL6.	Presencia o ausencia de FAME biológico en el tratamiento de la AR	Sí/no
Esteroide	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, que actúa regulando la respuesta del sistema inmunitario.	Presencia o ausencia del uso de esteroides en el tratamiento de la AR	Sí/no
polifarmacia	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Consumo más de tres fármacos simultáneamente, según la definición de la OMS.	Presencia o ausencia de polifarmacia	Sí/no

## **RECURSOS HUMANOS**

Médico residente Yaucalli Sánchez Toxqui. Residente del servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Coordino con los médicos adscritos al servicio de Reumatología, la selección de pacientes en el estudio, fue responsable de la recolección de datos y participó en el análisis de datos e interpretación de resultados.

M.E Mario Pérez Cristóbal. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, así como el análisis de datos e interpretación de resultados.

## **FINANCIAMIENTO**

Debido a que fue un estudio retrospectivo y la información se obtuvo del expediente clínico, no fue necesario un financiamiento externo al IMSS para realizar este proyecto de investigación.

## **FACTIBILIDAD**

Se considera un estudio factible ya que en el hospital donde se realizó la investigación, la mayor parte de la población atendida en consulta externa son pacientes portadores de

la patología a estudiar y se cuenta con infraestructura y personal capacitado para brindar atención integral de estos pacientes. El residente en formación participó en la selección, captura y análisis de datos correspondientes a la tesis en conjunto con el adscrito colaborador en este proyecto de investigación.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Los procedimientos propuestos en este proyecto de investigación están de acuerdo con las normas éticas. Con el objetivo de respetar los principios contenidos en los códigos de ética y las normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, se consideraron los siguientes apartados:

Riesgos y beneficios: Con fundamento en la Ley General de Salud, Título Quinto, Capítulo Único. Artículos 96, 100 (fracciones I, II, III, IV, V, VI, VII), artículo 102 (fracciones I, II, III, IV, V). Y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y considerando el Título Primero, Capítulo único, Artículos 3º y 5º. Título Segundo, Capítulo Primero, Artículos 13, 14, (fracciones V, VI, VII), Artículo 17, fracción I: que al pie dice: .- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Artículos 20, 21, 22 y 23.

Capítulo Tercero, Artículo 72. Título Sexto, Capítulo Único, Artículos 113, 114, 115, 116 y 119. Por lo tanto se trata de un “estudio sin riesgo”.

Los participantes no tendrán un beneficio directo; Sin embargo, los resultados del estudio pueden brindar beneficios a los pacientes con Artritis Reumatoide al generar información que permitirá dimensionar la problemática y realizar estrategias de atención de comorbilidades en esta población de pacientes.

Confidencialidad: Este proyecto se apega a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de particulares vigente en nuestro país. Se registraron los datos recolectados del expediente clínico en una base de datos, los cuales se identificaron con el nombre y número de seguridad social del participante; sin embargo, al momento de la publicación de resultados se mantendrá el anonimato, por lo cual cumplió el criterio de disociación (procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular ni permitir, por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo).

Consentimiento informado: Se trata de un estudio retrospectivo y observacional, sin riesgos para los participantes, que implica la recolección de datos ya contenidos en los expedientes clínicos y se garantiza la confidencialidad de los datos de identificación personal; por lo que se solicitó al Comité de Ética en Investigación la excepción de la carta de consentimiento informado.

Selección de los participantes: Mediante el muestreo no probabilístico por conveniencia se respetará el principio de justicia en la selección de participantes.

En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41 bis el protocolo se sometió a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

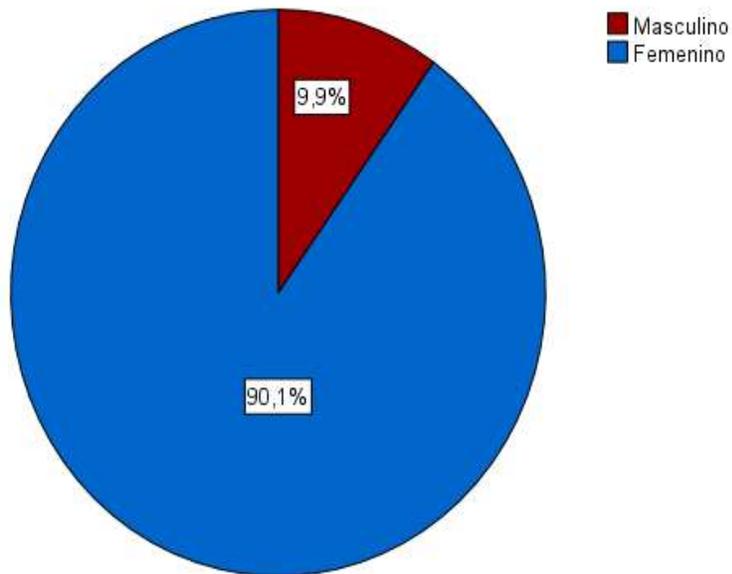
Actividad/mes	Oct 2021	Nov/ Dic 2021	Ene/Feb 2022	Feb-Jun 2022	Jul/Agos 2022	Sep/dic 2022	Ene 2023
Identificación del problema a estudiar							
Búsqueda de información							
Elaboración de protocolo							
Presentación al comité de investigación							
Recolección de la información							
Análisis de la información							
Presentación final							

## RESULTADOS

Análisis de datos de una muestra total de 233 pacientes.

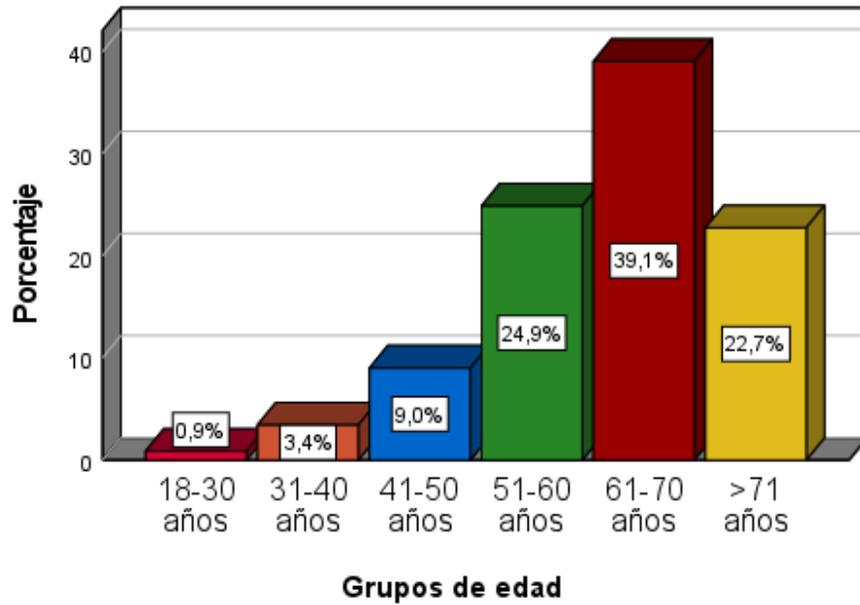
El 90.1% (210 pacientes) fue del sexo femenino y 9.9% (23 pacientes) del sexo masculino.

**Gráfico 1. Género**



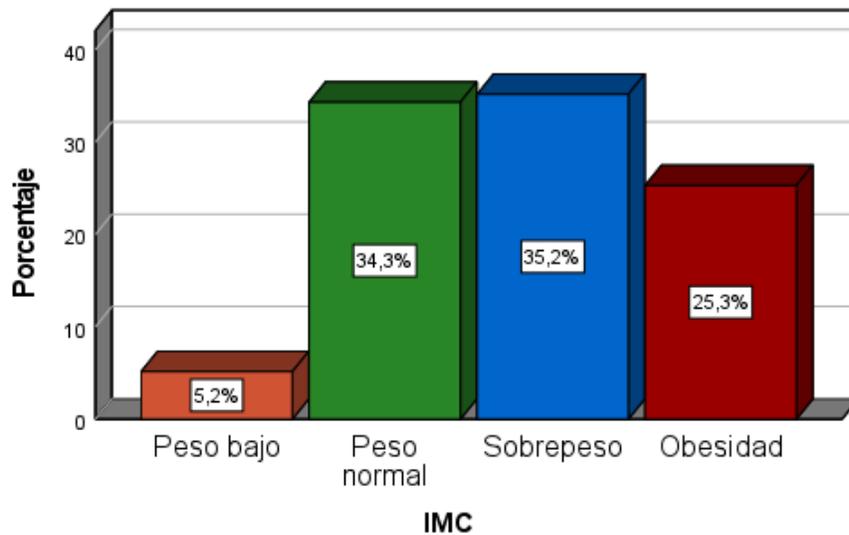
La edad media al momento del estudio fue de 62.77 años, mediana de 63 y moda de 61 años. Por grupos de edad, 18-30 años 0.9% (2 pacientes), 31-40 años 3.4% (8 pacientes), 41-50 años 9% (21 pacientes), 51-60 años el 24.9% (58 pacientes), 61-70 años en 39.1% (91 pacientes) y mayores de 71 años 22.7% (53 pacientes).

**Gráfico 2. Grupos de Edad**



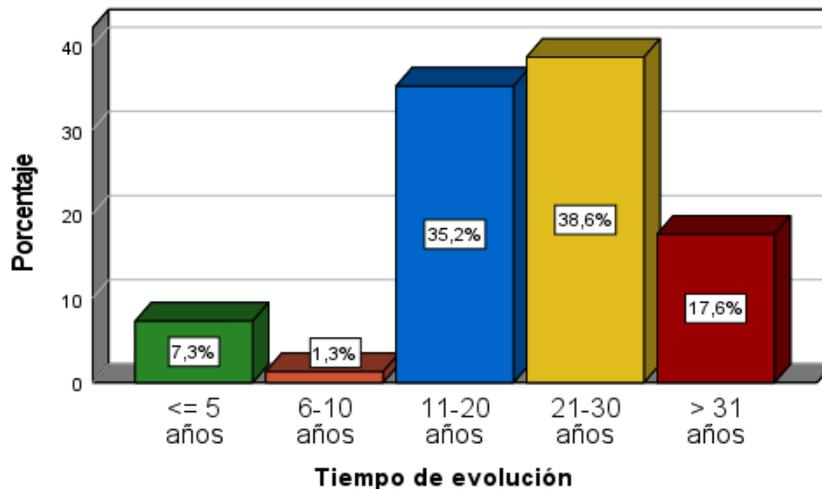
De acuerdo al índice de masa corporal, el 5.2% (12 pacientes) tuvo peso bajo, 34.3% (80 pacientes) peso normal, 35.2% (82 pacientes) con sobrepeso y 25.3% (59 pacientes) con obesidad.

**Gráfico 3. Índice de masa corporal**



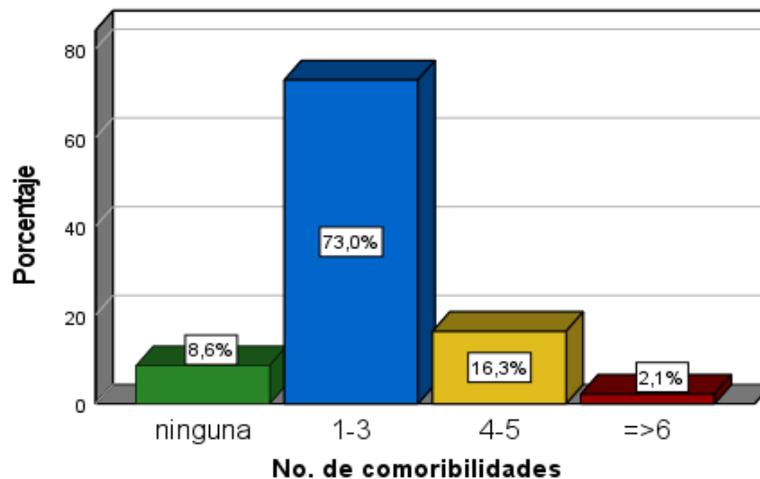
El tiempo de evolución de la Artritis reumatoide tuvo una media de 22.26 años. Se encontró dentro de un rango igual o menor a 5 años de evolución al 7.3% (17 pacientes), 6-10 años al 1.3% (3 pacientes), 11-20 años al 35.2% (82 pacientes), 21-30 años al 38.6% (90 pacientes) y más 31 años de evolución en 17.6% (41 pacientes).

**Gráfico 4. Tiempo de evolución de la AR**



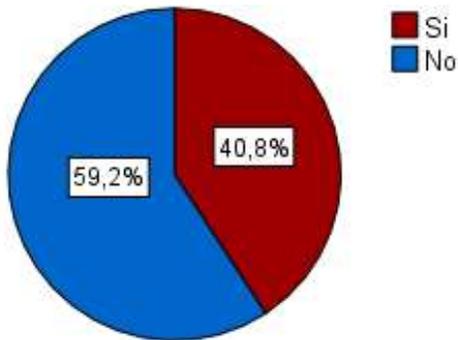
La media de comorbilidades por paciente fue de 2.28 y una mediana de 2 comorbilidades. El 8.6% (20 pacientes) no tuvo comorbilidades, el 73% (170 pacientes) de 1-3 comorbilidades, 16.3% (38 pacientes) 4-5 comorbilidades y 2.1% (5 pacientes) tuvo más de 6 comorbilidades.

**Gráfico 5. Número de comorbilidades**

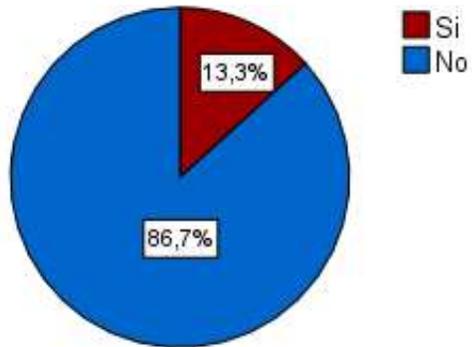


El 40.8% (95 pacientes) tuvo hipertensión arterial sistémica y el 13.3% (31 pacientes) diabetes mellitus tipo 2.

**Gráfico 6. Hipertensión arterial sistémica**

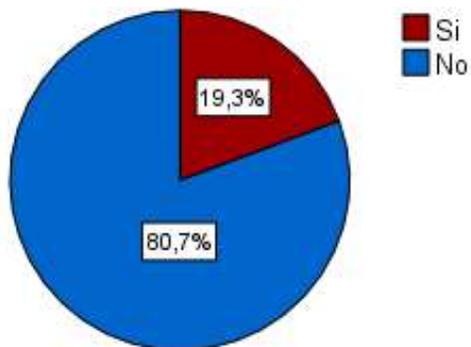


**Gráfico 7. Diabetes mellitus tipo 2**

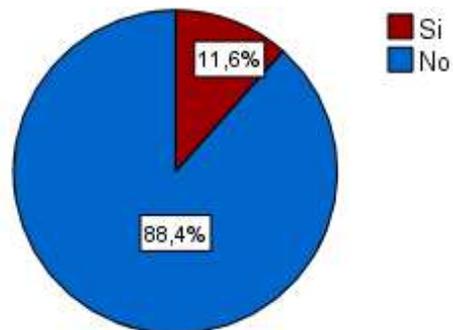


EL 19.3% (45 pacientes) tuvo osteoporosis, el 11.6% dislipidemia (27 pacientes)

**Gráfico 8. Osteoporosis**

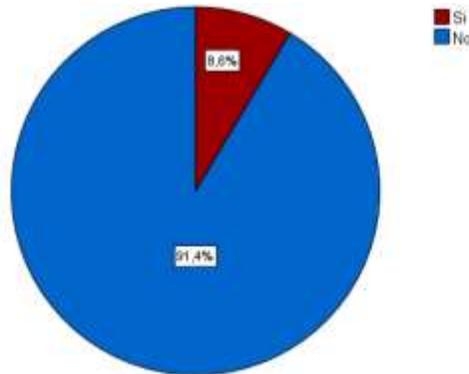


**Gráfico 9. Dislipidemia**



El 8.6% (20 pacientes) padece fibromialgia

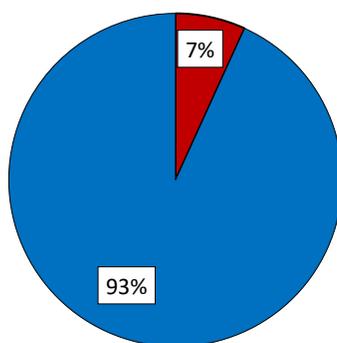
**Gráfico 10. fibromialgia**



De 233 pacientes, 71% (75 pacientes) hipertensión arterial sistémica, 10% (11 pacientes) diabetes mellitus tipo 2 y 19% (20 pacientes) Hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2.

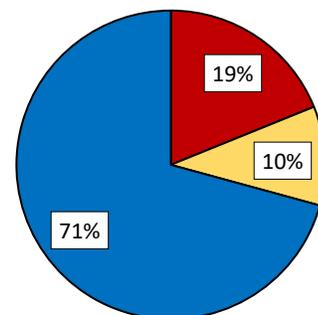
7% (17 pacientes) tuvieron síndrome metabólico definido como al menos 3 de los siguientes: obesidad abdominal, dislipidemia (hipertrigliceridemia, disminución de HDL), hipertensión, hiperglucemia.

**Gráfico 11. Síndrome metabólico**



■ Sx. Metabolico

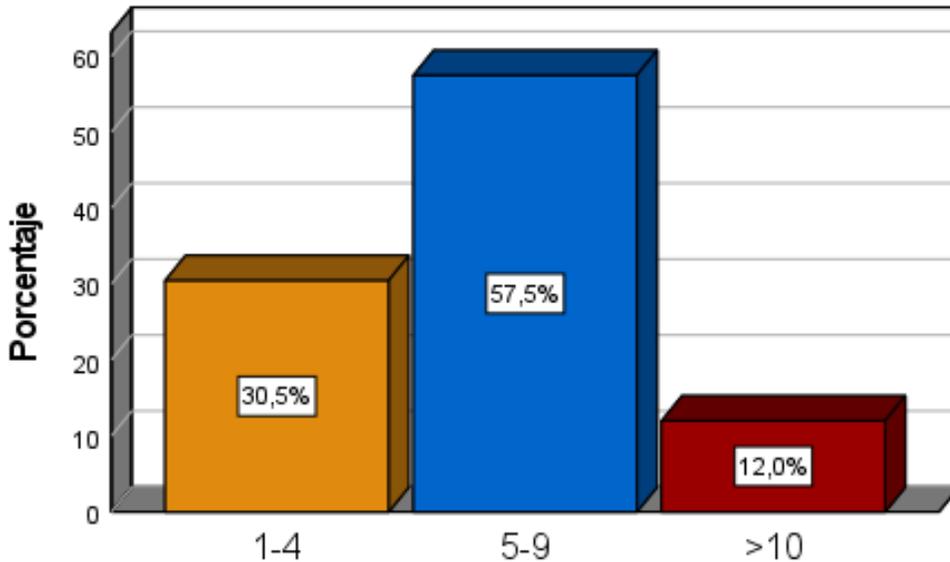
**Gráfico 12. Pacientes con hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo II**



■ DM2 + HAS ■ DM2 ■ HAS

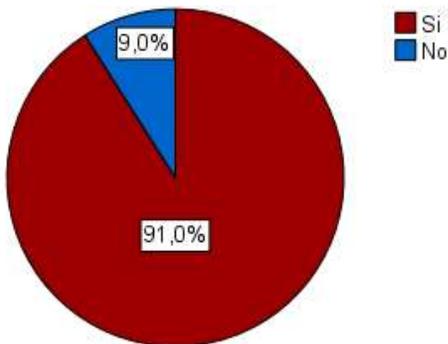
Los pacientes usan una media de 6.03 fármacos. El 69.5% presenta polifarmacia. El 30.5% (71 pacientes) usa de 1-4 fármacos, 57.5% (134 pacientes) 5-9 fármacos y 12% (28 pacientes) más de 10 fármacos.

**Gráfico 13. No. De fármacos**

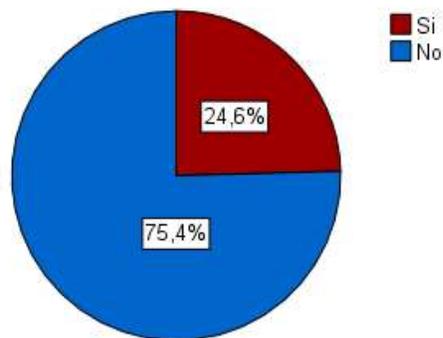


El 91 % (212 pacientes) de los pacientes usa FARME sintético, 24.6% (57 pacientes) FARME biológico y 36.1% (84 pacientes) esteroides.

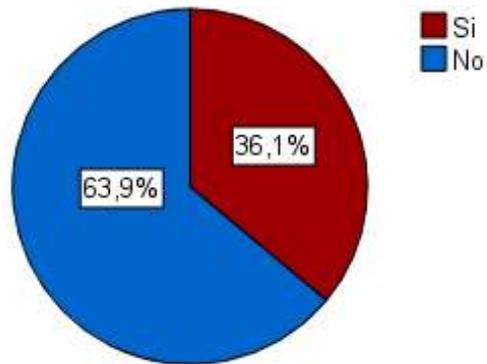
**Gráfico 14. Pacientes con FARMES**



**Gráfico 15. Pacientes con FARMESb**

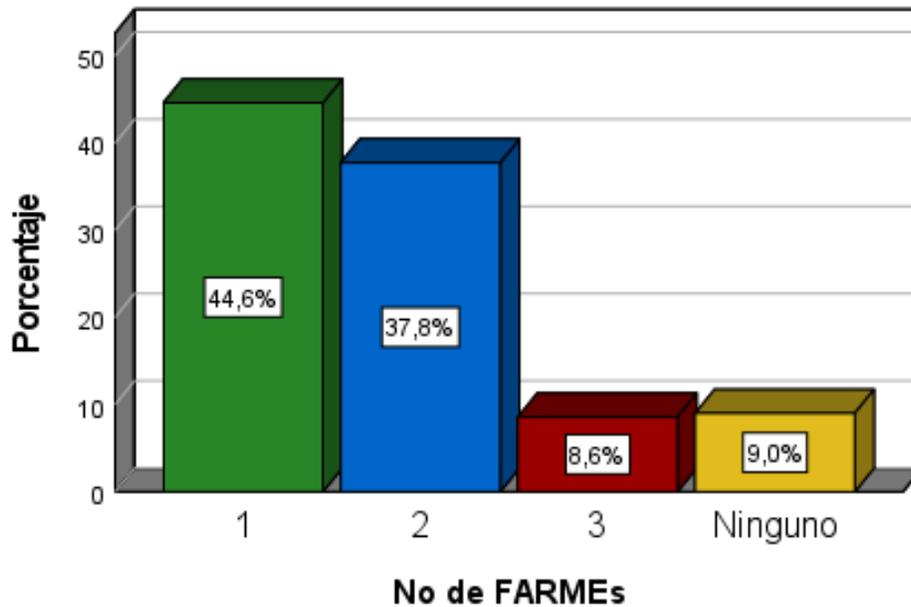


**Gráfico 16. Pacientes con esteroides**



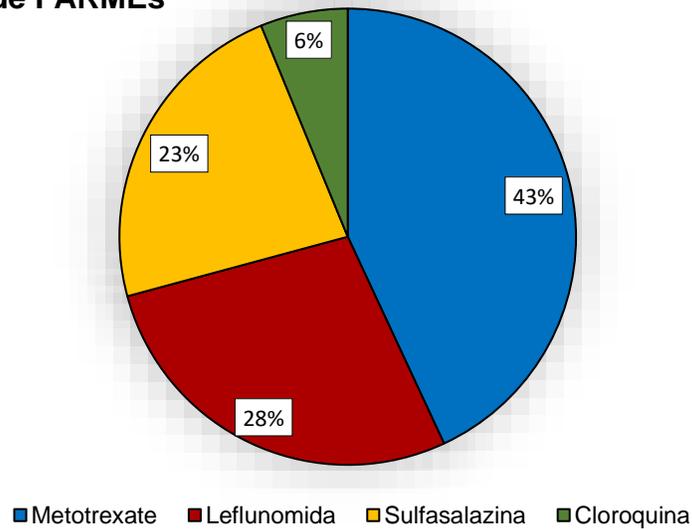
De 212 pacientes con FARME sintético, El 44.6% (104 pacientes) usa 1 FARME sintético, el 37.8% (88 pacientes) 2 FARMES, el 8.6% (20 pacientes) 3 FARMES y el 9% (21 pacientes) ningún FARMES.

**Gráfico 17. No de FARMES por paciente**



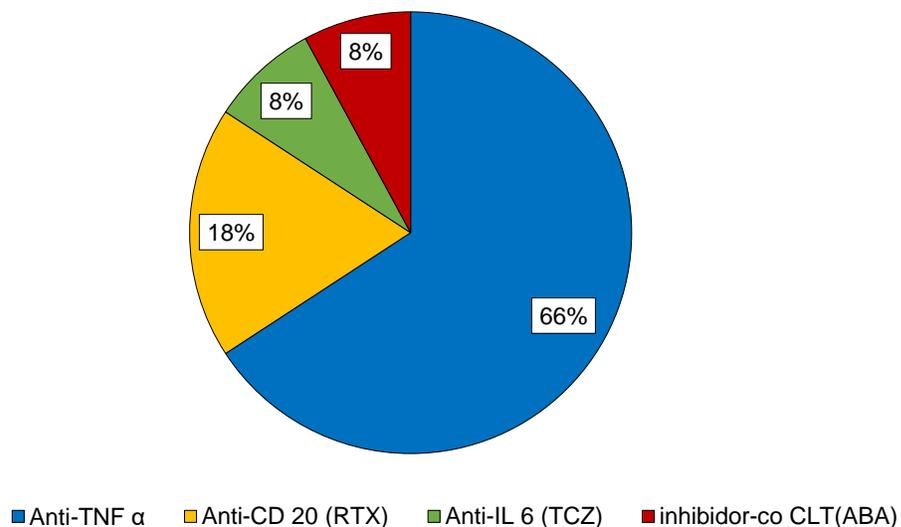
De 212 pacientes con FARME sintético, los FARMEs usados fueron Metotrexato en 43% (146 pacientes), leflunomida en 28% (94 pacientes), sulfasalazina en 23% (78 pacientes) y cloroquina en 6% (21 pacientes)

**Gráfico 18. Tipo de FARMEs**



El 24.6% (65 pacientes), con FARME biológico, 66% (25 pacientes) con antiTNF $\alpha$ , 8% (7 pacientes) inhibidor de la estimulación de CLT/abatacept, 8% (7 pacientes) con anti IL-6/tocilizumab y 66% (26 pacientes) anti CD20/rituximab.

**Gráfico 19. Tipo de FARMEb**



## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de comorbilidades en pacientes con Artritis Reumatoide de la consulta externa de reumatología del hospital de especialidades CMN SXXI.

De una muestra de 233 pacientes, el 90.1% fue del sexo femenino y 9.9% masculino, con una relación 9:1. La edad media fue de 62.7 años. El 39.1% se encontró dentro del grupo 61-70 años de edad.

El tiempo de evolución de la AR al momento de este estudio tuvo una media 22.26 años; solo el 7.3% de pacientes tuvieron una evolución  $\leq 5$  años.

La prevalencia de comorbilidades en pacientes con AR atendidos en esta institución fue del 91.4%, mayor al 80% reportado en la literatura. Se encontró una media de 2.28 comorbilidades por paciente; al igual que las 2 comorbilidades promedio en pacientes con AR establecida que reportan las revisiones internacionales recientes (8).

Dentro de las comorbilidades investigadas, la de mayor prevalencia fue la hipertensión arterial sistémica en un 40.8% de los pacientes, similar al 35-41% reportado por Balsa y cols. y el 40% del estudio COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis (COMORA) (11,14). En 2º lugar osteoporosis en 19.3%, menor al 30% estimado en pacientes con AR (19); sin embargo no se dispone de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en esta institución, por lo que no se realizó de forma rutinaria a pesar de los

factores de riesgo que pueden tener estos pacientes, infraestimando la cifra real. En 3º lugar, diabetes mellitus tipo 2 en 13.3%, cercano al 15-25% estimado en pacientes con AR a nivel mundial. La dislipidemia se encontró en 11.6%, diagnosticada previamente a este estudio; ya que no se realizó perfil lipídico a todos los pacientes, la cifra real puede ser mucho mayor. La fibromialgia tuvo una prevalencia de 8.6%, dentro del rango reportado en AR que va de 4.9 a 52.4% (3).

Se encontraron alteraciones de la composición corporal en el 65.7% de pacientes; el 60.5% se encontraba con IMC elevado, 35.2% con sobrepeso y 25.3% con obesidad, un factor de riesgo para el desarrollo de AR y relacionado con aclaramiento acelerado de los agentes anti-TNF y menor biodisponibilidad de estos (3,21), solo el 5.2% tuvo un peso bajo.

El síndrome metabólico definido como al menos 3 de los siguientes: obesidad abdominal, dislipidemia (hipertrigliceridemia, disminución de HDL), hipertensión arterial sistémica e hiperglucemia, fue encontrado en 7% de los pacientes; Sin embargo, no se midió el perímetro abdominal ni perfil lipídico en todos los pacientes; por lo cual esta cifra subestima la proporción real, reportada en 34% en AR menor a 10 años de evolución y hasta en 41% de pacientes con más de 10 años de duración (27,28).

Se confirma la alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular como la hipertensión arterial sistémica, diabetes, dislipidemia, sobrepeso y obesidad; que confieren un 50% del aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad en AR, independientemente de la actividad de la enfermedad (12,13).

Por otro lado, se sabe que los efectos secundarios de los medicamentos utilizados en el tratamiento contribuyen a la aterosclerosis acelerada, principalmente los esteroides, usados en 36.1% de los pacientes estudiados. Al igual que los efectos adversos de la polifarmacia, encontrada en el 69.5% de los pacientes, con una media de 6.03 fármacos y una mediana de 6 fármacos por paciente, y  $\geq 10$  fármacos en 12%. Cifra ligeramente mayor al 44.4-67.9 % y los 5 fármacos promedio por paciente, que reportan las revisiones sistemáticas de polifarmacia en AR. Este aumento podría tener relación con la multimorbilidad, edad > 60 años y evolución de la AR de más de 20 años, de la mayoría de estos pacientes.

Respecto al tratamiento para la AR el 91 % usa FARME sintético y el 24.6% FARME biológico. Dentro de los FARMEs el 44.6% usa solo 1 FARME sintético, 37.8% 2 FARMEs y 8.6% triple FARMEs. El fármaco más usado fue metotrexato en 43% de los pacientes. De los pacientes con FARME biológico, el más usado fue el anti TNF en el 66% de estos pacientes, seguido de anti CD20 en 18 % y anti IL-6 y Abatacept en 8 % cada uno.

Además de confirmar la alta prevalencia de comorbilidades que aumentan el riesgo cardiovascular, la polifarmacia y sus efectos secundarios que pueden alterar el curso de la enfermedad. Observamos que no se busca intencionadamente comorbilidades altamente prevalentes en AR, como el síndrome metabólico y algunos de sus componentes como dislipidemia, aumento de perímetro abdominal e hiperglucemia; tampoco osteoporosis y alteraciones en la composición corporal, y por lo tanto no se tratan, perpetuando la inflamación sistémica y el impacto negativo de cada comorbilidad

sobre el curso de AR y estado global de salud del paciente. Por lo que es útil seguir las recomendaciones de la EULAR el cribado sistemático de comorbilidades en la atención de rutina, de las cuales destaca seis comorbilidades clave: infecciones, enfermedad cardiovascular (ECV), neoplasias, enfermedades gastrointestinales, osteoporosis (OP) y depresión. También sería de utilidad el uso de índices de comorbilidad predictores de discapacidad, hospitalizaciones y mortalidad; aunque no existe un índice de comorbilidad estándar de oro, recientemente se han desarrollado índices específicos en reumatología y AR, como el ICDR y el IMM, entre otros (8,25). De los cuales podemos hacer uso para realizar intervenciones tempranas y más agresivas que eviten o disminuyan la discapacidad y mortalidad en esta población.

## CONCLUSIONES

- La prevalencia de comorbilidades en pacientes con AR atendidos en esta institución fue del 91.4%, con una media de 2.28 comorbilidades y una mediana de 2 comorbilidades por paciente.
- De las comorbilidades a investigar, la de mayor prevalencia fue la hipertensión arterial sistémica en 40.8% de los pacientes, seguida de osteoporosis en 19.3%, diabetes mellitus tipo 2 en 13.3%, dislipidemia en 11.6% y fibromialgia en 8.6%.
- Se encontraron alteraciones de la composición corporal en el 65.7% de pacientes; el 60.5% se encontraba con IMC elevado, 35.2% con sobrepeso y 25.3% con obesidad, solo el 5.2% tuvo un peso bajo.
- La polifarmacia se encontró en el 69.5% de los pacientes, con una media de 6.03 fármacos, mediana de 6 fármacos por paciente y  $\geq 10$  fármacos en 12% de los pacientes.
- Se confirma la alta prevalencia de comorbilidades que aumentan el riesgo cardiovascular y la polifarmacia en pacientes con AR, reportado en la literatura; también se observa que no se busca intencionadamente comorbilidades altamente prevalentes en AR, como el síndrome metabólico y algunos de sus componentes como la dislipidemia e hiperglucemia; así como osteoporosis y alteraciones en la composición corporal, y por lo tanto no se tratan, disminuyendo la probabilidad de remisión de la AR y perpetuando la discapacidad funcional y mortalidad prematura que todo esto conlleva.

- Es útil seguir las recomendaciones de la EULAR sobre el cribado sistemático de comorbilidades y el uso de índices de comorbilidad por ej. El ICDR y el IMM, que permitirá realizar intervenciones tempranas y más agresivas que eviten o disminuyan la discapacidad y mortalidad en esta población.
- Es recomendable hacer una revisión periódica del tratamiento farmacológico y evitar polifarmacia innecesaria que pueden ser un factor de riesgo de morbi-mortalidad y reduce el cumplimiento por parte del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Bahrami AA, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
2. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
3. Espinoza G, Maldonado G, Narvaez J, Guerrero R, Citera G, Rios C. Beyond rheumatoid arthritis evaluation: What are we missing? *Open Access Rheumatol*. 2021;13:45–55.
4. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012 Mar;44(3):291–6.
5. Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. Capítulo 70 - Características clínicas de la artritis reumatoide. Kelley y Firestein. *Tratado de reumatología*. 2018.
6. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021. p. 1–28.
7. van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Apr 26;17(1).
8. Aslam F, Khan NA. Tools for the assessment of comorbidity burden in rheumatoid arthritis. Vol. 5, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2018.
9. Motta F, Sica A, Selmi C. Frailty in Rheumatic Diseases. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
10. Lassere MN, Rappo J, Portek IJ, Sturgess A, Edmonds JP. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. *Intern Med J*. 2013 Jan;43(1):66–72.
11. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62–8.

12. Humphreys J, Hyrich K, Symmons D. What is the impact of biologic therapies on common co-morbidities in patients with rheumatoid arthritis? Vol. 18, *Arthritis Research and Therapy*. BioMed Central Ltd.; 2016.
13. Hannawi SMA, Hannawi H, Salmi I al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Literature review. Vol. 36, *Oman Medical Journal*. Oman Medical Specialty Board; 2021.
14. Gualtierotti R, Ughi N, Marfia G, Ingegnoli F. Practical Management of Cardiovascular Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec 1;4(2):293–308.
15. Verma AK, Bhatt D, Goyal Y, Dev K, Beg MMA, Alsahli MA, et al. Association of rheumatoid arthritis with diabetic comorbidity: Correlating accelerated insulin resistance to inflammatory responses in patients. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:809–20.
16. Crepaldi G, Scirè CA, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I, et al. Cardiovascular comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2016 Jan 12;11(1).
17. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 15;17(1).
18. Baecklund E, Ekbom A, Sparén P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: Nested case-control study. *Br Med J*. 1998 Jul 18;317(7152):180–1.
19. Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. Vol. 7, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2020.
20. Santo RCE, Fernandes KZ, Lora PS, Filippin LI, Xavier RM. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Oct 1;9(5):816–25.
21. Finckh A, Turesson C. The impact of obesity on the development and progression of rheumatoid arthritis. Vol. 73, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2014. p. 1911–3.
22. Kreps DJ, Halperin F, Desai SP, Zhang ZZ, Losina E, Olson AT, et al. Association of weight loss with improved disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective analysis using electronic medical record data. *Int J Clin Rheumtol*. 2018;13(1).

23. Jack JD, McCutchan R, Maier S, Schirmer M. Polypharmacy in Middle-European Rheumatoid Arthritis-Patients: A Retrospective Longitudinal Cohort Analysis With Systematic Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 19;7.
24. Bay LT, Graugaard C, Nielsen DS, Möller S, Ellingsen T, Giraldi A. Sexual Health and Dysfunction in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Single-Center Study. *Sex Med*. 2020 Dec 1;8(4):615–30.
25. Crepaldi G, Scirè CA, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I, et al. Cardiovascular comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2016 Jan 12;11(1).
27. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196:756.
28. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3045.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NÚMERO DE EXPEDIENTE	GÉNERO	EDAD	TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE AR	IMC
	1. Masculino 2. Femenino	1. 18-30 años 2. 31-40 años 3. 41-50 años 4. 51-60 años 5. 61-70 años 6. >71 años	1. ≤ 5 años 2. 6-10 años 3. 11- 15 años 4. 16-20 años 5. 21-30 años 6. >30 años	1. Peso bajo 2. Peso normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
DISLIPIDEMIA	HIPERTENSIÓN	DIABETES MELLITUS TIPO	OSTEOPOROSIS	FIBROMIALGIA
1. SI 2. NO	1. SI 2. NO	1. SI 2. NO	1. SI 2. NO	1. SI 2. NO
NÚMERO DE FÁRMACOS UTILIZADOS POR EL PACIENTE	TIPO DE FARME UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LA AR	TIPO DE FARME SINTÉTICO CONVENCIONAL UTILIZADO	TIPO DE FARME BIOLÓGICO UTILIZADO	USO DE ESTEROIDES
1. <3 2. 3 3. 4 4. ≥5	1.FARME sintético convencional 2.FARME biológico 3.Ambos	1. Metotrexate 2. Leflunomida 3. HQC/CQ 4. Sulfasalazina	1. Anti TNF 2. Anti CD 20 3. Anti IL 6	1. SI 2. NO